

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

759

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves, René ARNAUD

Né le 29 Juin 1932, à ALGER (Algérie)

présentée et soutenue publiquement le

LES TUBERCULEUX PULMONAIRES
SONT-ILS DES INSUFFISANTS
SURRENAUX ?

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yves, René ARNAUD

né le 29 juin 1932 à Alger (Algérie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES TUBERCULEUX PULMONAIRES

SONT-ILS DES INSUFFISANTS SURRENAUX ?

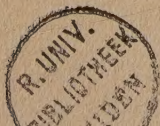
-:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1959.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu	MENEGAUX (G)
gicales (Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	GAUDART-d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)	
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)	
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)	
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)	
	(Broussais	GENNES (L. de)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Lariboisière	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADO	
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)	
Cliniques	(Baudelocque	LACOMME (M)
obstétricales	(Port-Royal	N...
	(Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)	
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)	
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)	
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)	
Clinique de puériculture	LELONG (M)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)	
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)	
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)	
Clinique urologique	FEY (B)	
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)	
Embryologie	GIROUD (A)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...	
Histologie	VERNE (J)	
Hygiène des collectivités ch. a t. pers.	DEPARIS	

MM.

Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESCREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFÉRENCES--AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
Anatomie pathologique	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A)pr.s.ch.
	(BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P)pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J)m.conf.
	(SCHAPIRA(G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F)m.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)

MM.

Dermato-Symphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBAR (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT(L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
Parasitologie	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.per.
	(LORTAT-JACOB(J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER

MM.

	(PERROTIN (J)
Pathologie chirurgicale	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
	(RICHEL (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (Y)
	(BUGÉ (A)
Pathologie médicale	(CASTAIGNE (P)m.conf.
	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURV (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)

Rhumatologie DELBARRE (F) —
 (CERNEA (P))
 Stomatologie (CHAPUT (Mme A)) m.c.agr.
 (GRELLET (M))
 Thérapeutique (CHASSAGNE (P))
 (LAMOTTE (M))
 Urologie QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
 DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

MM.

(ABOULKER (P))	Clinique neuro-	
(AMELINE (A))	rhumatol.	SEZE (S.de)
(HUGUIER (J))		(GRASSET (J))
Clinique (LEGER (I))		(LEPAGE (F))
chirurg. (OLIVIER (C))	Clinique obsté-	(MAYER (M))
(PADOVANI (P))	tricale	(MERGER (R))
(POILLEUX (F))		(RAVINA (J))
(ROUX (M))	Clinique oph-	(DESVIGNES (P))
(VERNE (J.M))	talmologique	(OFFRET (G))
(HAGUENEAU (J))	Clinique oto-	
(pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
(BOUDIN (G))	Clinique pédia-	
Clinique (CONTE (M))	trique et pué-	
médic. (DOMART (A))	riculture	LAPLANE (R)
(MILLIEZ (P))	Clinique psy-	
(PERRAULT (M))	chiatrique	BARUK (H)
(RAMBERT (P))	Clinique uro-	
(THIEFFRY (S))	logique	KUSS (R)
(TURIAF (J))		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES
 ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
 Biochimie médicale ETTORI (J) Pr.à t.pers.
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H),
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être considé-
 rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux
sentiments.

A ma Femme et à mon Fils Vincent,

Avec toute ma tendresse.

A toute ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine et des
Hôpitaux de Paris,

Hommages respectueux.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

LES TUBERCULEUX PULMONAIRES
SONT-ILS DES INSUFFISANTS SURRENAUX ?

- I -

INTRODUCTION

-:-

Les endocrinologistes et les biochimistes ont uni leurs efforts pour pénétrer plus avant, ces dernières années, dans l'étude de la fonction corticosurrénale.

C'est en particulier dans le domaine de l'action tissulaire et anti-inflammatoire des hormones cortico-surrénales que les acquisitions ont été les plus vastes, les plus rapides, les plus lourdes aussi de signification tant dogmatique que pratique.

L'isolement et les applications pratiques de la cortisone et de ses dérivés d'une part, de l'hormone hypophysaire, corticotrope, A.C.T.H., d'autre part, ont jeté des lumières nouvelles sur la pathogénie des infections et des réactions tissulaires qui les accompagnent. Dans le cas particulier de la tuberculose, des faisceaux d'observations venant de points très divers, ont convergé vers une même question : le comportement de la surrénale chez le tuberculeux, surtout le tuberculeux pulmonaire, dont les foyers bacillaires sont suffisamment indépendants et éloignés des surrénales pour qu'une éventuelle influence de celles-ci ne puisse s'expliquer que par des voies hormonales (ce qui ne serait pas le cas, par exemple, dans la tuberculose ganglionnaire, intestinale, génitale

et surtout rénale, où des propagations directes pourraient s'effectuer).

Ces notations d'abord éloignées les unes des autres, nous pourrons les grouper en :

- faits physiopathologiques : bien qu'à la base même de la question qui nous occupe, ce sont certainement les plus récents en date. Monsieur le Professeur de GENNES et ses collaborateurs, en particulier, viennent d'en faire une véritable et lumineuse synthèse en étudiant les formes frustes, infra-cliniques, de l'insuffisance surrénale, les exemples les plus frappants provenant de tuberculeux pulmonaires. Par ailleurs, la sécrétion par la corticosurrénale des hormones corticoïdes a été étudiée chez le tuberculeux, nous verrons plus loin avec quels résultats ;

- faits anatomocliniques : déjà les anciens auteurs avaient été frappés par la possibilité de voir se développer une tuberculose chez l'Addisonien ; d'ailleurs la maladie d'Addison a longtemps été considérée comme l'expression d'une tuberculose destructrice des surrénales. Plus récemment, depuis l'ère cortisonique surtout, les observateurs, anatomopathologistes et biologistes, ont été frappés par la présence de signes et de lésions de la série inflammatoire chez les tuberculeux. Et l'on sait qu'une hyperleucocytose, une réaction tissulaire non spécifique, répondent particulièrement bien à la corticothérapie ; et qu'inversement ces signes et lésions vont s'observer chez les allergiques, chez les insuffisants surrénaux.

- faits thérapeutiques enfin : sur le plan expérimental, puis clinique, on avait d'abord admis que l'administration de cortisone risquait de réveiller un processus tuberculeux

assoupi, par destruction des tissus cicatriciels péricocaux ; on allait même jusqu'à penser que les sujets traités par la corticothérapie représentaient un terrain favorable à l'éclosion de la bacillose. Ces faits sont établis expérimentalement, et paraissent confirmés par quelques observations cliniques. Mais, de façon contradictoire, paradoxale, les hormones anti-inflammatoires cortico-surrénales prennent de plus en plus place dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, aux côtés des tuberculostatiques spécifiques. On admet aujourd'hui que l'infection banale surajoutée à la bacillose compromet l'évolution et la guérison de celle-ci.

Tels sont les faits, disparates certes, contradictoires même parfois, mais qui tous mènent, directement ou indirectement, vers une insuffisance possible du cortex surrénal - insuffisance primitive permettant l'éclosion de la bacillose, ou secondaire à celle-ci? - chez le tuberculeux pulmonaire.

On voit toute l'importance du problème, et l'on comprend que des auteurs de premier plan se soient attachés à son étude. Déjà, les travaux ont abouti à une conclusion pratique, thérapeutique, d'une extrême importance en phtisiologie : les expérimentateurs, les cliniciens, ont observé l'apparition ou l'aggravation d'une tuberculose chez des malades soumis pour un autre motif aux hormones corticosurrénales ; dans l'infection tuberculeuse expérimentale, on avait également constaté le caractère aggravant de ces hormones ; puis, quelques années plus tard, des cas de tuberculoses graves ont été signalés comme étant considérablement améliorés par ces mêmes hormones.

Des recherches plus récentes ont pu rendre compte de ces apparentes contradictions :

- les hormones corticosurrénales n'ont aucune action anti-infectieuse spécifique vis-à-vis de la tuberculose et ne peuvent agir qu'indirectement, précisément par leur effet surrénalien, pensons-nous, en modifiant les réactions générales et locales, tissulaires, du tuberculeux. Le cortex surrénal joue un rôle de premier plan dans les défenses organiques contre l'infection et le stress ; ses hormones administrées seules au tuberculeux n'auront qu'un effet aggravant en dissolvant les tissus cicatriciels ou en empêchant leur formation. Par contre, figurant dans la chimiothérapie antituberculeuse, l'hormonothérapie exercera ses propriétés anti-inflammatoires et renforcera l'action thérapeutique des antibiotiques, qui, à leur tour, annuleront les effets nocifs des cortisoniques.

°°°

Nous avons dit que de nombreux auteurs s'étaient penchés sur le problème d'une éventuelle insuffisance surrénale chez les tuberculeux pulmonaires. En ne remontant qu'à quelques années en arrière, nous trouvons en effet des publications consacrées à l'un des multiples aspects qu'y prennent les rapports entre surrénale et bacillose.

Des cas d'association de maladie d'Addison et de tuberculose pulmonaire évolutive ont été signalés par BROWNE et collaborateurs en 1954, par FITZPATRICK et REUBER en 1955, par SANDFORD et FAVOUR en 1956 enfin.

PESTEL et RAVINA à partir de 1954 ont surtout étudié la responsabilité des processus

inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses, ce qui leur a fait entrevoir puis appliquer des formules thérapeutiques nouvelles. Si les processus inflammatoires prennent dans la bacillose une telle ampleur, ne serait-ce pas précisé-ment par insuffisance du frein physiologi-que corticosurrénal ? C'est pour tenter de répondre à cette question sans doute que ROUJEAU et COMMARE ont fait une étude bio-logique de la surrénale chez les tubercu-leux recevant de l'ACTH en cure prolongée (1957) ; que PANNIER et collaborateurs ont déterminé l'excrétion des stéroïdes urinaires chez le tuberculeux pulmonaire dans la cure d'ACTH et en dehors d'elle (1958) ; que DUHAMEL et BOUILLAUD se sont servis de l'ex-ploration de la fonction surrénalienne comme guide du traitement de la tuberculose pulmo-naire (1957) et que WAREMBOURG et PAUCHANT ont étudié le métabolisme des 17-hydroxycor-ticoïdes chez les tuberculeux traités par l'association tuberculostatiques-métacortan-dracine. Enfin, tout dernièrement, L. de GENNES , BRICAIRE et L. MOREAU ont publié une étude des insuffisances surrénales infra-cliniques, frustes, et ont cité maints exem-ples puisés dans le matériel clinique phti-siologique.

Parallèlement à ces recherches, les obser-vations cliniques de cures cortisoniques ou d'ACTH chez les tuberculeux pulmonaires se multipliaient. H.P. KLOTZ et GUEZ précisaient les résultats éloignés de ces traitements. R. EVEN et SORS fixaient la place des hormo-nes hypophyso-surrénales dans le traitement de la tuberculose (1955) ; DOUBROW parlait de corticothérapie chez les tuberculeux en 1956 ; H. BRISSAUD, BROUET, DEBEYRE, ISRAEL, FEVRE, MATHEY, dans un "Colloque" cherchaient

à préciser les indications du traitement anti-inflammatoire en phthisiologie (1956). H. BROCARD a montré les bases biologiques et cliniques de l'emploi de la Delta-cortisone dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (1956). PESTEL et RAVINA utilisent d'autres anti-inflammatoires associés à la chimiothérapie antituberculeuse, et insistent sur l'importance des lésions banales associées aux foyers spécifiques (1956 encore). Ce sont encore des observations cliniques qu'apportent BERTHIER, GOLLI, ROUSSELON en 1957, pour montrer le rôle favorable de la corticothérapie sur l'action tuberculostatique des antibiotiques. C'est à la fois souligner l'insuffisance surrénalienne qui permet ces réactions inflammatoires, et l'efficacité d'hormones substitutives d'une glande insuffisante.

LES FAITS PHYSIOPATHOLOGIQUES

-:-

Deux groupes de notions seront considérés ici :

- d'une part, le comportement du cortex surrénal chez le tuberculeux pulmonaire ;

- d'autre part, la fonction corticosurrénale chez le tuberculeux pulmonaire traité par la cortisone ou l'ACTH.

Ces deux ordres de notions se rejoignent d'ailleurs sur un point, puisque l'exploration de la fonction corticosurrénalienne du tuberculeux, en dehors de toute hormonothérapie, s'adresse précisément à des épreuves utilisant l'A.C.T.H.

°°°

C'est surtout à de GENNES et H. BRICAIRE que nous devons des précisions sur le comportement du cortex surrénal chez le tuberculeux, puisque ces auteurs ont étudié les insuffisances surrénales frustes, formes qu'il est précisément possible de déceler, pour peu qu'on les recherche, chez le bacillaire.

Les insuffisances surrénales frustes, autrefois appelées "Addisonisme" (GUILHAL et BOINET,

après SERGENT et BERNARD en 1903) peuvent exister pendant une longue période de temps sans se manifester cliniquement par des signes évidents . Puis, à l'occasion d'une agression, chirurgicale, traumatique, infectieuse surtout, l'insuffisance surrénale s'accroît et donne lieu au grand tableau classique de maladie d'Addison. Les auteurs anciens avaient grand mérite à reconnaître ces formes, puisqu'ils ne disposaient d'aucune méthode d'exploration fonctionnelle susceptible de les objectiver *in vivo*. Il avait donc fallu disposer de documents anatomopathologiques, nécropsiques, pour rendre l'insuffisance surrénale responsable des manifestations cliniques ayant entraîné la mort.

Mais depuis quelques années, nous avons avec l'ACTH en particulier le moyen d'explorer la fonction surrénale. Et c'est ainsi qu'en 1953, DELTOUR et MATHIEU de FOSSEY, d'après des examens uniquement biologiques, avaient pu décrire onze cas d'insuffisance surrénale latente, notion confirmée par la suite par ABU HAYDAR, THORN et PETERSEN.

La toute récente étude de de GENNES et collaborateurs a été consacrée à la recherche d'insuffisances surrénales latentes chez le tuberculeux : les signes en sont discrets ou même absents, et même les réponses biologiques sont subcliniques. Puis le bacillaire est soumis à une intervention chirurgicale très choquante, et c'est l'insuffisance surrénale aiguë, gravissime, voire mortelle, que rien n'avait fait prévoir. Il serait donc de première importance de connaître chez cette catégorie de malades l'état de la fonction cortico-surrénale, puisqu'aussi bien nous disposons d'une hormonothérapie suscep-

tible et de parer aux déficiences fonctionnelles de la glande, et même de "recharger" celle-ci en stéroïdes manquants.

Il faut donc connaître les insuffisances surrénales sans signes cliniques, et dont les dosages statiques des stéroïdes urinaires donnent des réponses pratiquement normales. Car avec l'épreuve de stimulation du cortex par l'ACTH, on est en mesure de déceler cette inertie fonctionnelle, avec absence de réponse à l'excitation corticostimulatrice (de GENNES).

Un autre mode d'examen de la fonction surrénale consiste dans le dosage des stéroïdes urinaires qui peuvent être très bas ; l'administration de l'ACTH ne les augmentant que modérément.

Les observations rapportées par de GENNES sont des insuffisances surrénales frustes qui ne se sont révélées, naturellement de façon spectaculaire, qu'à l'occasion d'un stress, généralement chirurgical. Si parmi les malades dont l'histoire est rapportée, nous trouvons des sujets exempts de toute tuberculose passée ou présente, nous relevons également des cas dans lesquels la notion de bacillose rend compte de l'insuffisance latente corticosurrénale, et incapacité de supporter un choc opératoire :

Voici, entre autres, une malade de 54 ans subissant pour tuberculose utérine une hystérectomie facilement réalisée, mais le soir même apparaît un coma profond, des vomissements, du collapsus périphérique avec tension imprenable, imposant le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë :

- devant un passé bacillaire : tuberculose utérine actuelle faisant suite à une tuberculose pulmonaire ancienne ;

- devant l'existence d'une pigmentation discrète de la face et des plis palmaires, remontant à trois ans, mais très accentuée lors de cet épisode aigu.

On traite d'urgence cette insuffisance surrénale aiguë par 300 mg de cortisone, 30 mg de DOCA, des perfusions salées, ce qui assure une rapide amélioration avec retour de la conscience ; mais l'arrêt du traitement au quatrième jour entraîne un nouveau collapsus. Un épisode analogue, fait d'asthénie, vomissements, avait eu lieu cinq ans plus tôt, à l'occasion de la prise d'un purgatif pour toeniase. Deux mois avant l'actuel accident, le stéroïdogramme avait donné :

17-CS	8,4 mg
10 O.H.(Porter)	3,5 mg

Après une perfusion veineuse de 25 mg, on n'obtient aucune modification :

17-CS	7,8 mg
17 O.H.	3,9 mg

Un traitement de 25 mg de cortisone est pratiqué pendant six mois et put finalement être supprimé. Mais l'épreuve par ACTH ne devait pas montrer de modifications de cette inertie fonctionnelle de la corticosurrénale, bien tolérée sauf en cas d'agression, où se révèle alors une insuffisance aiguë des plus dangereuses.

Une autre malade, âgée de 44 ans, a eu à l'âge de 15 ans un R.A.A. compliqué de rétrécissement aortique probable. A 38 ans, on

découvre une tuberculose pulmonaire bilatérale excavée sévère, ayant entraîné un traitement antibiotique, un pneumopéritoine, un pneumothorax droit et une résection pulmonaire emportant le lobe supérieur gauche de la lingula et le segment supérieur du lobe inférieur. La persistance d'une bacilloscopie positive fait décider une intervention complémentaire. Cliniquement, rien ne révèle une insuffisance surrénale, mais on demande cependant un dosage des stéroïdes urinaires qui donne :

pour les 17-CS	3,75 à 3,2
pour les 17.OH	1,5

24 heures après ACTH, les 17 CS sont à 3,8 et à 6,3 48 heures après ;

les 17 OH passent à 2,9 24 heures après l'ACTH et à 3,6 48 heures après l'ACTH ;

Les éosinophiles, à 220, sont à 120 à la 4ème heure et à 370 à la 24ème heure. Il s'agit donc bien d'une insuffisance surrénale partielle mais importante, puisque les stéroïdes sont éliminés en très faible quantité et ne répondent que peu à l'ACTH.

Une malade de 28 ans a eu à 15 ans une primo-infection grave avec pleurésie droite, guérissant spontanément en six semaines. Les clichés successifs ont été négatifs, sauf les séquelles pleurales. Cependant, depuis l'âge de 25 ans il existe une grande asthénie qui à l'occasion d'une intervention dentaire, se transforme en insuffisance surrénale aiguë avec mélanodermie, nausées, vomissements, déshydratation, hypotension à 7-5, glycémie à 0,60. Les radios des surrénales sont normales. Les 17 CS sont à 3,6

les 17 hydroxycorticoïdes sont à 1,5, L'injection de 100 mg d'ACTH retard n'entraîne pas de chute des éosinophiles. On institue un traitement d'urgence de l'insuffisance surrénale aiguë, sérum salé et glucosé, plasma, per cortène, hydrocortisone qui assure une amélioration rapide. La malade est alors équilibrée par 30 mg d'hydrocortisone par jour en trois prises : c'est cette fois d'une maladie d'Addison absolument latente qu'il s'agit, révélée par une intervention dentaire chez une femme ayant fait 13 ans plus tôt une primo-infection sévère mais actuellement guérie.

C'est également une maladie d'Addison latente, sans pigmentation cutanéomuqueuse ni asthénie, mais se traduisant : par des calcifications vraisemblablement surrénales, par les anomalies biologiques au cours des examens ultérieurs motivés par les images radiologiques, chez un éthylique ayant fait 18 ans plus tôt une pleurésie sévère. On trouve en effet une glycémie à 0,70, des 17 CS à 7,8, des 17 OH à 1,8 (PORTER), un test de Thorn n'abaissant les éosinophiles que de 398 à 384, avec 8 mg de 17 CS et 1,7 de 17 OH : donc inertie surrénale totale. Le malade, renonçant à l'alcool, est équilibré par 10-25 mg de cortisone par jour ; une nouvelle épreuve de Thorn confirme le diagnostic de maladie d'Addison parfaitement latente.

Voici encore deux autres cas de tuberculose évolutive avec insuffisance surrénale latente :

Une malade de 44 ans est atteinte depuis plus de dix ans de tuberculose pulmonaire bilatérale, entraînant récemment une lobectomie gauche. Le soir même, le collapsus

est alarmant : asthénie, pouls incomptable, T.A. à 6/3, état qui persiste et s'aggrave le jour suivant. La notion d'insuffisance surrénale est fondée sur l'état présent, sur une pigmentation diffuse discrète des téguments remontant à quelques mois. Lors d'un bilan médical complet, six mois plus tôt, on aurait dosé les 17 CS à 4,5 mg. En trois jours de traitement de l'insuffisance surrénale aiguë, l'état redevient normal. La corticothérapie est poursuivie à doses décroissantes et un an plus tard, la malade doit prendre 10 mg de cortisone, à peine de voir apparaître des troubles digestifs et l'asthénie. En périodes de surmenage, d'infections, la dose doit être portée à 25-50 mg. Des dosages ont montré des chiffres toujours effondrés, 17 CS entre 0,8 et 3,5 mg/24 heures, 17 OH : entre 0,8 et 1,60 mg.

Le test de Thorn fait passer les 17 CS de 3,2 à 6,8, les 17 OH de 1,80 à 3,10 : insuffisance surrénale latente, révélée chez une grande tuberculeuse lors d'une intervention pulmonaire et vérifiée par les dosages des stéroïdes et l'épreuve de Thorn.

Une femme de 32 ans enfin, tuberculeuse pulmonaire depuis neuf ans est actuellement porteuse de lésions bilatérales stabilisées, prédominant à droite, et sur lesquelles on se propose d'intervenir. Rien ne signale l'insuffisance surrénale. On procède cependant aux dosages et épreuves avant l'opération.

Les 17 CS sont normaux et s'élèvent notablement après la stimulation par ACTH, mais les 17 OH sont très bas (1,9) et ne s'élèvent pas sous l'action de la perfusion de 25 mg d'ACTH : après 24 heures, ils sont

à 3,8 et après 48 heures à 1,5 : surrénale vraisemblablement anormale, sans insuffisance vraie, mais "asthénie surrénale" si fréquente chez les tuberculeux. Sous les précautions d'usage en pareil cas, l'intervention pulmonaire est bien tolérée.

Ainsi, une insuffisance surrénale peut demeurer privée des signes cliniques classiques de pigmentation, "maître symptôme", puisque l'hypersécrétion d'hormone mélanostimulante est parallèle à l'augmentation de la sécrétion d'ACTH ; mais cette pigmentation peut être si discrète qu'elle échappera si on ne la recherche minutieusement ; lors de l'insuffisance surrénale aiguë, la pigmentation s'accentue, s'impose. L'asthénie est constante, mais risque d'être attribuée à la bacillose. L'hypotension, les manifestations digestives sont inconstantes. Dans la recherche d'une insuffisance surrénale infra-clinique, les antécédents tuberculeux sont retrouvés dans 60 % des cas. Les examens biologiques sont alors indispensables. Il s'agit d'abord du dosage des 17 cétostéroïdes et des 17-OH corticoïdes, méthodes de CAHEN et SALTER, et de PORTER et SILBER, respectivement. Pour avoir de la valeur, l'abaissement des stéroïdes doit être net, franc et constant lors d'épreuves successives. Quant au test de Thorn, qui doit élever les 17 CS de 50 % et les 17 OH de 300 %, son interprétation peut être délicate, car les limites entre le normal et le pathologique ne sont pas absolument tranchées. L'emploi de fortes doses d'ACTH retard donne une réponse plus nette que les faibles doses d'ACTH normal, qui peuvent demeurer négatives alors que la cortico-surrénale est normale. La voie intra-veineuse en perfusion lente de 25 mg d'ACTH dans

50 cc de sérum glucosé, injectée en huit heures, paraît donc préférable dans les cas difficiles. Les éosinophiles sont déterminés en fin d'épreuve, les stéroïdes sont dosés 24 et 48 heures plus tard. Véritable exploration statique et dynamique de la fonction surrénale, ce test donne soit des taux de stéroïdes faibles, mais s'élevant faiblement ou normalement après ACTH. Chez le tuberculeux viscéral, le taux des stéroïdes est souvent abaissé en cours d'évolution de la maladie, avec pour les 17 CS, des chiffres de 9,8 chez l'homme et de 3,5 chez la femme ; les 17 OH sont autour de 2 mg, donc voisins du chiffre trouvé dans la maladie d'Addison. Et pourtant, la surrénale elle-même est indemne de toute tuberculose, et les taux des stéroïdes vont souvent redevenir normaux après la guérison totale de la bacillose et le retour de l'état général. L'injection intra-veineuse d'ACTH aura, dans ce cas, permis d'établir que puisque les réponses sont positives, il n'y a pas insuffisance surrénale vraie, mais sidération fonctionnelle de la glande secondairement à l'infection tuberculeuse générale. Les taux des stéroïdes redeviennent normaux si l'on répète les injections d'ACTH, ou, spontanément, après la guérison de la tuberculose pulmonaire.

C'est donc là ce que l'on observe dans un premier groupe de cas : chiffres statiques des stéroïdes abaissés, mais s'élevant normalement, ou faiblement, dans l'épreuve d'injection d'ACTH.

Dans un second groupe de faits, la carence de la fonction surrénale est beaucoup plus profonde : taux statique des stéroïdes normal, ou un peu bas, mais absence de réponse à l'épreuve fonctionnelle par l'ACTH. Dans de

tels cas, et pour ne retenir que la tuberculose qui seule nous intéresse ici, cette insuffisance encore latente va s'aggraver brutalement à l'occasion d'une intervention chirurgicale, et donner lieu à des accidents des plus dramatiques, défaillance surrénale aiguë, la glande ne répondant qu'insuffisamment ou très lentement à une demande brusque et élevée provoquée par le choc opératoire. L'épreuve fonctionnelle s'impose donc, en particulier chez le tuberculeux, avant toute intervention : elle pourra, à la surprise des observateurs, révéler non pas seulement une insuffisance surrénale modérée, mais une véritable maladie d'Addison, révélation qui est évidemment des plus graves lorsqu'elle a lieu dans les heures qui suivent l'intervention. Tout collapsus post-opératoire doit - trop tardivement certes - faire penser à l'insuffisance surrénale. Mais mieux vaut évidemment la rechercher systématiquement avant d'opérer. Type statique ou type dynamique, cette insuffisance semble particulièrement fréquente chez le tuberculeux pulmonaire évolutif, chez qui l'épreuve s'impose, suivie de sa sanction thérapeutique préventive.

- III -

LES FAITS ANATOMOCLINIQUES

--

Nous pensons que deux ordres d'observations doivent être invoqués en faveur de l'insuffisance surrénale dans la tuberculose :

- l'importance des lésions inflammatoires banales dans les tuberculoses pulmonaires en évolution ;
- la possibilité, plus fréquente qu'un simple hasard de coïncidence, de voir s'associer maladie d'Addison et tuberculose pulmonaire. D'ailleurs primitivement la maladie d'Addison était considérée comme relevant obligatoirement de lésions tuberculeuses des surrénales.

Ce n'est que tout récemment que l'on a commencé à utiliser des données cliniques et surtout anatomopathologiques prouvant l'importance des réactions inflammatoires banales dans l'évolution des lésions tuberculeuses : disproportion fréquente entre la gravité des lésions, et la pauvreté de leur contenu bacillaire ; remaniements brusques de lésions chroniques, alarmants, mais vite apaisés, laissant fixes les foyers bacillaires. Mais sur le plan histopathologique surtout ces notions requèrent confirmation. Au début de l'agression tuberculeuse, on note

une vasodilatation des capillaires alvéolaires, une turgescence des cellules alvéolaires, puis une réaction exsudative, le caractère nettement tuberculeux n'apparaissant qu'avec la constitution de la zone caséifiée. Tout se passe donc, histologiquement parlant, comme si au cours de la constitution de la lésion tuberculeuse pulmonaire, il se produisait des processus inflammatoires banaux, retrouvés d'ailleurs autour du foyer spécifique, sous la forme d'oedème, d'hémorragie, de réactions alvéolaires desquamatives, souvent disproportionnées avec l'étendue restreinte de la lésion proprement bacillaire.

Certaines tuberculoses vont se trouver compliquer de ces réaction inflammatoires banales au point de donner lieu à de grands tableaux de cyanose, sueurs profuses, dyspnée, évoluant parfois vers une mort qui n'est pas due à la tuberculose proprement dite. L'inflammation non spécifique paraît surtout avoir un rôle important dans les lésions pulmonaires jeunes et extensives, et dans la reprise évolutive d'anciens foyers stabilisés. Il ne s'agit pas uniquement, comme on l'a longtemps cru, d'une surinfection banale, l'échec des antibiotiques le prouve, mais surtout de réaction inflammatoire. Or, c'est précisément le grand but de l'hormonothérapie corticosurrénale que de surmonter ces réactions inflammatoires et exsudatives non spécifiques, comme l'a montré la première indication, articulaire, de ce traitement. Il n'est donc pas exclu de penser que la forme même de ces réactions signerait une insuffisance corticosurrénale, hypothèse par ailleurs renforcée par l'efficacité de la corticothérapie, sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Autre groupe intéressant de faits d'observation, la coexistence chez un même malade de tuberculose pulmonaire et de maladie d'Addison.

De nombreux travaux ont été consacrés à cette association morbide. Citons, parmi les publications les plus récentes, celle de SANDFORD et FAVOUR (1956) qui ont étudié ces relations entre Addison et tuberculose en évolution chez 125 malades ; 18 présentaient une tuberculose associée aux signes habituels d'insuffisance surrénale addisonienne. Les méthodes cliniques, les examens de laboratoire, ne donnent pas toutes les explications pathogéniques souhaitables. Lorsqu'on décèle des calcifications surrénales, on peut admettre que les glandes ont été le siège d'une agression bacillaire, mais lorsque la réaction tuberculinique reste négative, on doit penser à une atrophie essentielle des surrénales. La thérapeutique hormonale est essentielle dans la maladie d'Addison du tuberculeux, comme elle l'est en dehors de la tuberculose associée. Les auteurs américains ont traité leurs malades à des doses de cortisone nécessaires au maintien de la balance hormonale, et qui n'ont pas entraîné l'extension des lésions tuberculeuses ; celles-ci ont présenté une tendance à la chronicité et aux rechutes comme chez les bacillaires non insuffisants surrénaux ; le traitement médical et chirurgical a pu être conduit normalement.

SANDFORD cite le cas des Addisoniens qui, en présence d'une tuberculose active - comme ce serait l'observation dans toute autre infection chronique - présentent une augmentation des symptômes Addisoniens et des besoins hormonaux, en particulier, une aggrava-

tion de la tachycardie, de la fièvre, de la leucocytose avec lymphopénie relative, une accélération de la sédimentation globulaire.

BROWNE s'est demandé comment il fallait traiter un Addisonien tuberculeux, en partant de la notion selon laquelle l'ACTH et la cortisone risquent de réactiver les foyers bacillaires. Nous verrons plus loin que sous la protection des tuberculostatiques, cet effet n'est plus à redouter. De fait, BROWNE a traité cinq Addisoniens tuberculeux par la streptomycine, le PAS et l'INH, en même temps qu'était donné l'acétate de cortisone ; l'équilibre hydro-électrolytique étant maintenu par l'administration de chlorure de sodium. Les lésions pulmonaires radiologiques s'améliorèrent, la bacilloscopie se négativa, dans l'expectoration et dans le tubage gastrique. et cette amélioration se maintint pendant un à trois ans et demi après arrêt du traitement antituberculeux, avec poursuite de la thérapeutique de l'Addisonisme. Dans quatre de ces cinq cas, les malades ont repris une activité normale.

- IV -

LES FAITS THERAPEUTIQUES

-:-

Au debut de l'hormonothérapie corticosurrénale, on enregistra des accidents dans le sens de l'éclosion ou de la réactivation de foyers tuberculeux pulmonaires chez des malades traités par cortisone ou ACTH pour une indication extra-tuberculeuse. Ces faits furent confirmés expérimentalement, les hormones corticosurrénales étaient bien à l'origine de ces accidents tuberculeux. Que s'était-il passé, et que se passa-t-il par la suite, pour qu'aujourd'hui l'hormonothérapie corticosurrénale appartienne presque de droit et systématiquement aux mesures adjuvantes du traitement de la tuberculose évolutive ?

On put rapidement comprendre le mécanisme ici défavorable, là favorable, des hormones du cortex surrénal :

- administrées seules, à doses généralement importantes, souvent prolongées, cortisone et dérivés, ACTH, dissolvent véritablement le tissu de granulation et les exsudats inflammatoires qui précisément constituent les moyens de cicatrisation des foyers tuberculeux. Il était inévitable que l'action hormonale s'exerce partout, sans discernement, sur les tissus réactionnels à un stress, et sur les structures bénéfiques de cicatrisation.

- Mais, figurant au sein d'une thérapeuti-

que complexe, dont la base solide est la chimiothérapie antituberculeuse spécifique, cortisone et ACTH exercent au contraire une influence favorable précisément sur ces réactions inflammatoires banales qui, nous venons de le voir, rendent si souvent compte d'une gravité évolutive hors de proportion avec les dimensions et le comportement des foyers spécifiquement tuberculeux.

Certes, bien des auteurs continuent à considérer l'hormonothérapie corticosurrénale comme inopérante, ou même comme dangereuse, dans les tuberculoses pulmonaires évolutives. RAVINA et PESTEL ont souligné l'importance des phénomènes inflammatoires non spécifiques dans l'évolution de la tuberculose, et l'efficacité de l'ACTH et de la cortisone sur ces lésions, qui souvent évoluent favorablement par leur adjonction, alors que jusque là elles avaient résisté aux antituberculeux. "Mais l'emploi de ces hormones dans les processus tuberculeux n'est pas sans dangers, il peut être suivi de poussées évolutives", et c'est pourquoi PESTEL et RAVINA préfèrent l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone et de la phénylbutazone-amidopyrine, il est vrai assez toxiques. Mais c'est encore reconnaître un facteur surrénalien que d'admettre la nécessité de ces substances anti-inflammatoires, les réactions banales périfocales nous semblant pouvoir être expliquées par une insuffisance des défenses tissulaires, insuffisance à rattacher à une carence corticosurrénale.

GOLLI a utilisé la cortisone dans la tuberculose pleuro-pulmonaire chronique sans grand succès : non dangereuse aux doses utilisées (10, puis 25, puis 50 mg par jour, avec arrêt dégressif et au total 750 mg en

20-25 jours) associées à la streptomycine, au PAS et à l'INH, l'effet lui a semblé inconstant et surtout très transitoire, alors que dans les cas récents le bénéfice lui semble réel. L'indication de l'hormonothérapie reste pour lui les formes avancées présentant des poussées évolutives. Mais ces poussées aiguës ne risquent-elles précisément pas d'entraîner une insuffisance surrénale accrue, ce qui explique amplement l'efficacité de l'hormonothérapie anti-inflammatoire.

Dans une récente séance de la Société Française de thérapeutique et de Pharmacodynamie, les avis les plus autorisés ont été émis sur les indications et les résultats de la corticothérapie en tuberculose pulmonaire :

Sur 19 cas traités, H. BROCARD enregistre avec la Delta-cortisone 7 résultats remarquables, et 9 résultats très favorables, avec absence de rétention hydrosaline et d'effet hypercoagulant ; l'inhibition de la cortico-surrénale, qui constitue un danger de l'hormonothérapie chez ces insuffisants surrénaux, a été inconstante et discrète en fin de cure.

Pour WAREMBOURG, la corticothérapie redonne aux antibiotiques l'efficacité qu'ils perdent souvent en cours de traitement de la tuberculose pulmonaire chronique, ou la leur assurent d'emblée lorsqu'il s'agit de formes résistantes. Cet auteur a ainsi pu obtenir des guérisons cliniques complètes alors que le B.K. reste toujours aussi sensible dans l'expectoration aux antibiotiques utilisés, streptomycine, PAS, INH, BROUET constate chez 92 malades une action de l'hormonothérapie sur les signes fonctionnels et généraux, sur l'évolution radiologique des lésions pulmonaires.

La justification du mécanisme pathogénique des hormones dans l'éclosion des lésions bacillaires, si opposée aux faits cliniques que nous venons de mentionner, ressort encore des résultats expérimentaux : aggravation de la tuberculose d'inoculation chez la Souris par l'administration de cortisone, aggravation d'autant plus importante que la cortisone a été administrée plus tardivement, mais protection lorsqu'à l'hormone a été associé l'INH.

On peut dire actuellement que ni l'ACTH ni la cortisone ne possèdent d'action anti-infectieuse spécifique vis-à-vis de la tuberculose, ces hormones n'agissant favorablement que par une action indirecte, en modifiant les réactions générales et locales, tissulaires, du sujet infecté. Associées à un traitement antibiotique actif, les hormones corticosurrénales vont trouver les indications suivantes :

1° les tuberculoses des séreuses, surtout dans les formes aiguës, et en administration précoce ;

2° les formes aiguës, exsudatives, de la tuberculose pulmonaire, avec grande symptomatologie fonctionnelle et générale et cela avec des indications d'autant plus impérieuses que les manifestations morbides paraissent plus menaçantes ;

3° à doses faibles, les hormones corticosurrénales sont indiquées chez les tuberculeux cachectiques, grands dénutris, ou porteurs de tares viscérales. Car de tels malades semblent en état d'hypocorticisme fonctionnel et il est fréquent d'observer rapidement une amélioration de l'état général et de la résistance physique par une thérapeutique

cortisonique, analogue à celle que l'on prescrit dans une maladie d'Addison (Confrontations Thérapeutiques de la Presse Médicale, 16 juin 1956).

Mais nous trouvons également une opinion qui s'oppose formellement aux observations d'insuffisance surrénalienne aiguë déclenchée par la chirurgie pulmonaire du tuberculeux : la contre-indication à l'hormonothérapie de la prévision d'une intervention chirurgicale, les réactions tissulaires provoquées par l'hormonothérapie pouvant gêner la cicatrisation et compliquer les suites opératoires... En trois années, cette opinion a pu être écartée au profit, au contraire, de la recherche systématique et du traitement préventif d'une insuffisance corticosurrénale chez tout bacillaire justiciable d'une intervention chirurgicale.

Il nous semble donc que les faits physiopathologiques, les observations anatomocliniques et les résultats thérapeutiques sont bien en faveur d'une fréquente insuffisance surrénale dans la tuberculose pulmonaire, insuffisance d'autant plus dangereuse qu'elle est très souvent latente, donc méconnue.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I.- Les auteurs classiques avaient soupçonné l'existence d'une insuffisance surrénale dans la tuberculose, et pour eux la maladie d'Addison, forme extrême de cette carence, était provoquée par des lésions bacillaires de la glande ainsi détruite. Mais il fallut entasser des documents de tous ordres, cliniques, anatomopathologiques, physiopathologiques et thérapeutiques, pour que cette notion puisse être vraiment affirmée.

II.- Dans le domaine de la physiopathologie des surrénales chez le tuberculeux, domaine exploré en dernier grâce à des techniques biochimiques récentes, on put, en particulier grâce aux travaux de de GENNES et de ses collaborateurs, rendre évidente l'existence d'une insuffisance surrénale statique et dynamique chez de nombreux tuberculeux pulmonaires : taux abaissé des stéroïdes, inertie de la corticosurrénale à la sollicitation de l'ACTH, enfin, grand collapsus post-opératoire révélant l'insuffisance latente de la glande.

III.- Dans le domaine des faits anatomocliniques, nous avons surtout retenu :

- l'importance des réactions inflammatoires banales coexistant avec les foyers bacillaires et en aggravant l'évolution ; or l'on connaît

le rôle anti-inflammatoire et protecteur de stress qu'assument les hormones corticosurrénales ;

- l'association possible de maladie d'Addison et de tuberculose pulmonaire évolutive.

IV.- Dans le domaine thérapeutique enfin, après avoir été rendues responsables d'éclosions et d'aggravations de tuberculose lorsqu'elles étaient administrées seules et pour des indications extra-tuberculeuses, les hormones corticosurrénales, cortisone et dérivés, ACTH, se montrent très utiles en association avec les tuberculostatiques, dans certaines formes graves évolutives de tuberculose pulmonaire ; on voit ainsi des antibiotiques inefficaces ou devenus inopérants prendre ou reprendre leurs effets, les signes généraux et locaux régresser, l'évolution se faire vers la guérison clinique et anatomique. Dans les tuberculoses avancées, cachectisantes, où un hypocorticisme paraît évident, l'hormonothérapie corticosurrénale fait encore là preuve de son efficacité : autant d'éléments en faveur d'une insuffisance affirmée ou larvée de la fonction surrénale dans la tuberculose pulmonaire.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : L. de GENNES	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J. BERTHIER, Ch. GRIMAUD, R.F. BRUEL, R. MOREL,
P. LAVAL et collab.

Corticothérapie au cours de la tubercu-
lose pulmonaire

Réunion Pneumophtisiol. Sud-Est Mar-
seille 23 et 24 mars 1957

H. BRISSAUD, G. BROUET, J. DEBEYRE, R. ISRAEL,
J. MATHEY, M. FEVRE

La thérapeutique corticosurrénale et
les médications dites anti-inflammatoi-
res ont-elles aujourd'hui des indica-
tions précises dans le traitement de
la tuberculose ?

Presse Méd. LXIV pages 1119-1120 16
juin 1956

H. BROCARD, M. GRIVAUX

La Delta-Cortisone dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire. Etude
clinique et biologique.

Soc.Franç.Thérap.Pharm. 16 mai 1956

J.S.L. BROWNE, M. ARONOVITCH, J.C. BECK,
W. LEITH, J.F. MEAKINS

Le traitement de la maladie d'Addison
coexistant avec une tuberculose pul-
monaire active

Am.Journ.Med.Sc. CCXXVIII pages 491-
506 nov. 1954

le rôle anti-inflammatoire et protecteur de stress qu'assument les hormones corticosurrénales ;

- l'association possible de maladie d'Addison et de tuberculose pulmonaire évolutive.

IV.- Dans le domaine thérapeutique enfin, après avoir été rendues responsables d'éclosions et d'aggravations de tuberculose lorsqu'elles étaient administrées seules et pour des indications extra-tuberculeuses, les hormones corticosurrénales, cortisone et dérivés, ACTH, se montrent très utiles en association avec les tuberculostatiques, dans certaines formes graves évolutives de tuberculose pulmonaire ; on voit ainsi des antibiotiques inefficaces ou devenus inopérants prendre ou reprendre leurs effets, les signes généraux et locaux régresser, l'évolution se faire vers la guérison clinique et anatomique. Dans les tuberculoses avancées, cachectisantes, où un hypocorticisme paraît évident, l'hormonothérapie corticosurrénale fait encore la preuve de son efficacité : autant d'éléments en faveur d'une insuffisance affirmée ou larvée de la fonction surrénale dans la tuberculose pulmonaire.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : L. de GENNES	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J. BERTHIER, Ch. GRIMAUD, R.F. BRUEL, R. MOREL,
P. LAVAL et collab.

Corticothérapie au cours de la tubercu-
lose pulmonaire

Réunion Pneumophtisiol. Sud-Est Mar-
seille 23 et 24 mars 1957

H. BRISSAUD, G. BROUET, J. DEBEYRE, R. ISRAEL,
J. MATHEY, M. FEVRE

La thérapeutique corticosurrénale et
les médications dites anti-inflammatoi-
res ont-elles aujourd'hui des indica-
tions précises dans le traitement de
la tuberculose ?

Presse Méd. LXIV pages 1119-1120 16
juin 1956

H. BROCARD, M. GRIVAUX

La Delta-Cortisone dans le traitement
de la tuberculose pulmonaire. Etude
clinique et biologique.

Soc.Franç.Thérap.Pharm. 16 mai 1956

J.S.L. BROWNE, M. ARONOVITCH, J.C. BECK,
W. LEITH, J.F. MEAKINS

Le traitement de la maladie d'Addison
coexistant avec une tuberculose pul-
monaire active

Am.Journ.Med.Sc. CCXXVIII pages 491-
506 nov. 1954

L. de GENNES, H. BRICAIRE, L. MOREAU

Les insuffisances surrénales infra-cliniques ou frustes

Presse Méd. LXVII pages 619-622 28 mars 1959

S. DOUBROW

Corticothérapie et tuberculose

Soc.Franç.Tuberculose 11 fév. 1956

Y. DUHAMEL, BOUILLAUD, DAGUIN

L'exploration surrénalienne dans la tuberculose pulmonaire ; guide de traitement hormonal

Soc.Franç.Tuberculose 15 juin 1957

R. EVEN, Ch. SORS, J. DELAUDE

La place des hormones hypophyso-surrénales dans le traitement de la tuberculose

Soc.Franç. Tuberculose 10 déc. 1955

M.J. FITZPATRICK, M.D. REUBER

Maladie d'Addison associée à l'hypoplasie disséminée et à la tuberculose pulmonaire

Am.Rev.Tuberc. LXXII pages 675-684 nov. 1955

V. GOLLI, A. KNOBLAUCH, E. HORVATH

La cortisone dans la tuberculose pulmonaire et pleurale chronique

Presse Méd. LXV page 1012 29 mai 1957

H.P. KLOTZ, A. GUEZ

Suites élargies de quelques traitements par l'ACTH ou la cortisone dans les tuberculoses pulmonaires et pleurales

Bull.Mén.Soc.Méd.Hôp.Paris 18 mars 1955

R. PANNIER, A. STANDAERT, J.P. WILLEMOT,
M. GODDAER

ACTH et excrétion des stéroïdes urinaires en tuberculose pulmonaire
Lille Méd. III pages 104-106 fév. 1958

M. PESTEL, A. RAVINA

La part des processus inflammatoires non spécifiques dans l'évolution des lésions tuberculeuses. Leur influence sur une conception nouvelle de traitement

Presse Méd. LXII pages 775-776 22 mai 1954

Action sur les processus tuberculeux pulmonaires, lymphatiques et osseux d'une médication associant la chimiothérapie anti-inflammatoire et antituberculeuse

Presse Méd. LXIV pages 1615-1617 6 oct. 1956

J. ROUJEAU, G. COMMARE

Etude biologique de la surrénale des tuberculeux soumis à de longues cures d'ACTH

Rev.Tuberculose XXI pages 602-611
juin 1957

L. ROUSSELIN, R. LE HEGARAT, J.P. AVENEL,
J. LEPOIX

Rôle favorable de l'hormonothérapie surrénale dans trois cas de pneumothorax spontané tuberculeux

Soc.Fr. Tub. 15 juin 1957

J.P. SANDFORD, C.B. FAVOUR

Les relations entre maladie d'Addison et tuberculose active. 123 cas de maladie d'Addison

Annals Int.Med. XLV pages 56-73 juil. 1956

H. WAREMBOURG, P. PAUCHANT, C. CLAEYS

Etude du métabolisme des 17-hydroxycor-
ticoïdes chez les tuberculeux traités
par l'association antibiotiques-méta-
cortandracine

Soc.Franç.Thérap. 16 mai 1956

Lille Méd. III pages 100-103 fév.1958

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction	15
II.- Les faits physiopathologiques	21
III.- Les faits anatomocliniques	31
IV.- Les faits thérapeutiques	35
V.- Conclusions	40
VI.- Bibliographie	42

-:-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

